

Conséquences cardiaques associées aux médicaments prescrits dans le cadre du Covid-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) : Prolongation de la durée de l'intervalle QTc, et troubles du rythme et de la conduction cardiaques

EXPERTISE

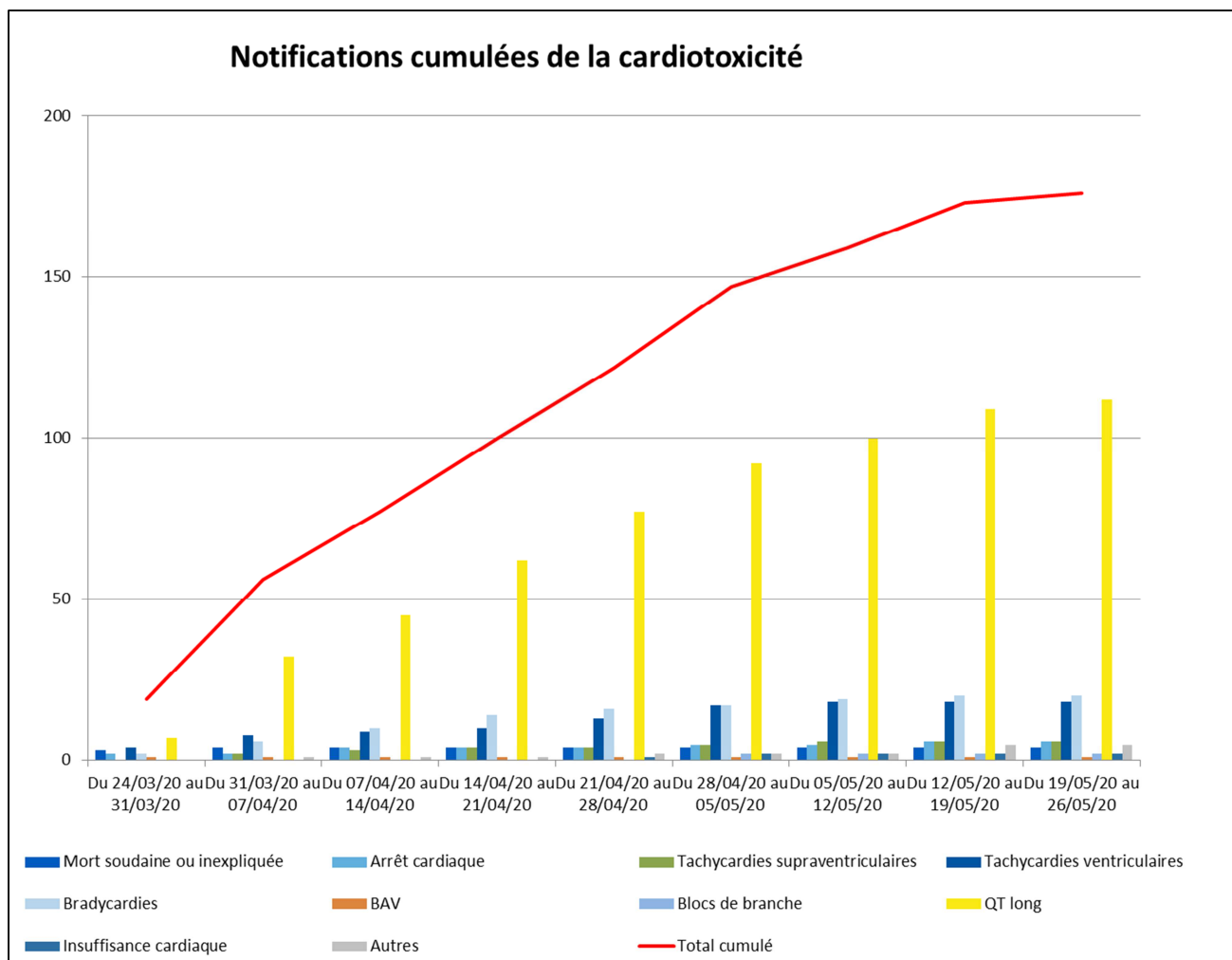
L'enquête a débuté le 27 mars 2020 à 17h.

Nous avons choisi de rassembler les effets indésirables cardiaques en catégories correspondant aux préoccupations principales de l'ANSM et des CRPV dans ce domaine, à savoir la survenue :

- De mort soudaine ou inexplicée
- D'arrêts cardiaques ayant bénéficié ou non d'un choc électrique externe
- De troubles du rythme et de la conduction
 - o Troubles du rythme supra ventriculaires
 - o Troubles du rythme ventriculaire (électrocardiographiques et/ou de symptomatologie évocatrice)
 - o Troubles de la conduction
- De durée anormalement prolongée de l'intervalle QTc (grave si $QTc \geq 500$ ms) ou de prolongation anormale ($\Delta QTc \geq 60$ ms)
- D'insuffisance cardiaque
- De troubles cardiaques n'entrant pas dans les catégories ci-dessus.

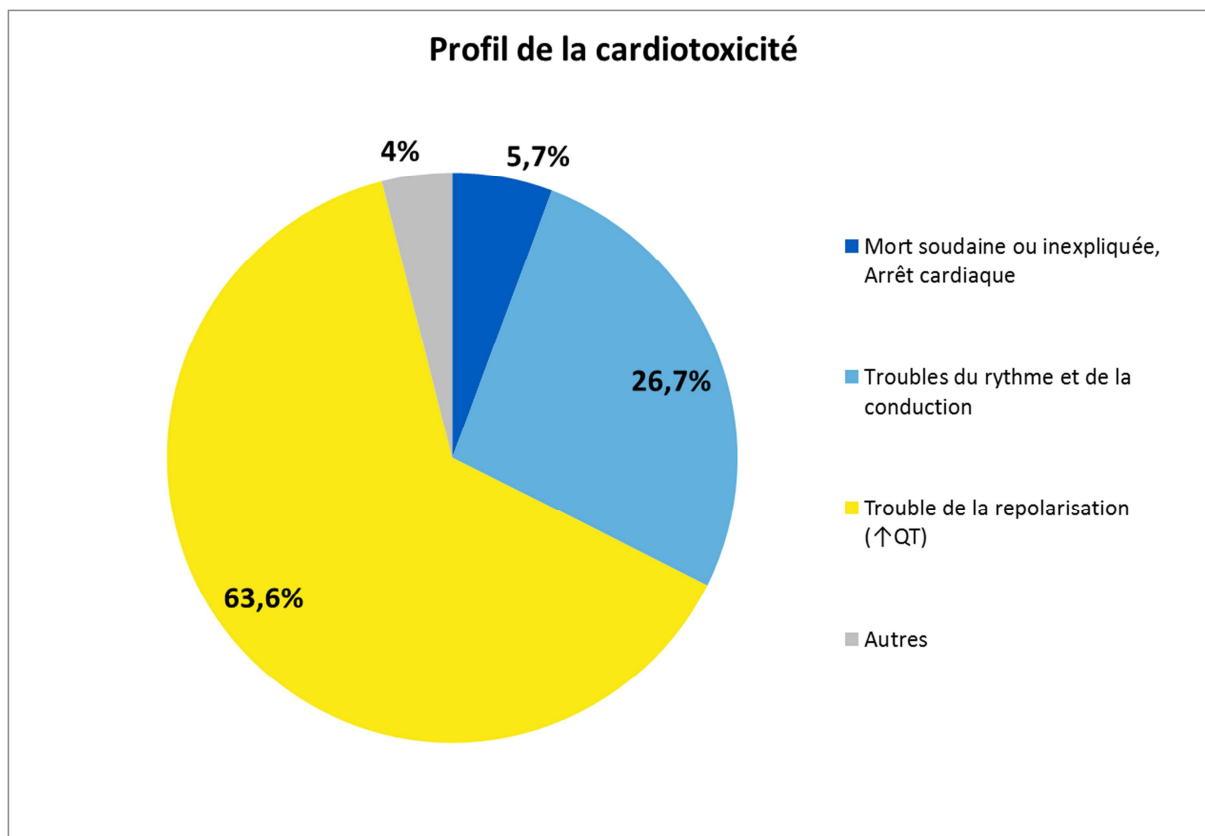
Avec l'évolution quantitatives des notifications de toxicités cardiaques évaluées dans ce suivi national, nous avons sous-classifié les « troubles du rythme ventriculaire électrocardiographiques et/ou de symptomatologie évocatrice et/ou de troubles de la conduction » en troubles du rythme ventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire, troubles de la conduction et bradycardies. Certaines modifications numériques des sous sections peuvent en découler.

Lorsque des cas de troubles de la conduction, de bradycardies, ou de troubles du rythme supraventriculaires sont également associés à une prolongation de l'intervalle QTc. Ils ne sont comptés qu'une fois dans le décompte total des cas mais peuvent apparaître plusieurs fois dans les sous-chapitres correspondants.



Cent soixante-seize cas (176) de toxicité cardiaque nous ont été signalés sur une période de 60 jours, depuis le 27 mars 2020, associés au traitement du COVID-19. La majorité des cas (près de 9 cas sur 10) sont relatifs à l'hydroxychloroquine, seule ou associée à l'azithromycine. Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexpliquées, 6 arrêts cardiaques, 47 troubles du rythme ou de la conduction, **112** prolongations de l'intervalle QTc, dont plus de la moitié préoccupants, 2 cas d'insuffisance cardiaque et 5 cas de troubles cardiaques divers.

En l'absence de données d'efficacité avérée de ces traitements dans le COVID19 à la date de ce rapport (**26 mai 2020**), le bénéfice/risque de ces traitements hors essais cliniques est considéré défavorable.



Récapitulatif de l'évolution du nombre de cas

	Mort soudaine, ou inexplicée, Arrêt cardiaque	Troubles du rythme			Troubles de la conduction		Trouble de la Repolarisation (↑QTc)	Autres	Total
		Tachycardie ventriculaire	Tachycardie supraventriculaire	Bradycardie	BAV	Bloc de branche			
Du 24/03/20 au 31/03/20	5	4	0	2	1	0	7	0	19
Du 31/03/20 au 07/04/20	6	8	2	6	1	0	32	1	56
Du 07/04/20 au 14/04/20	8	9	3	10	1	0	45	1	77
Du 14/04/20 au 21/04/20	8	10	4	14	1	0	62	1	100
Du 21/04/20 au 28/04/20	8	13	4	16	1	0	77	3	122
Du 28/04/20 au 05/05/20	9	17	5	17	1	2	92	4	147
Du 05/05/20 au 12/05/20	9	18	6	19	1	2	100	4	159
Du 12/05/20 au 19/05/20	10	18	6	20	1	2	109	7	173
Du 19/05/20 au 26/05/20	10	18	6	20	1	2	112	7	176

Au 26 mai 2020 à 12h00, un total de **176 cas** (125H/51F, âge moyen 66 ans) nous a été transféré (**3 nouveaux cas**). Les traitements COVID-19 impliqués dans ces notifications auxquels cette enquête s'adresse sont **l'hydroxychloroquine (HCQ) dans 87% des cas (153 cas dont 2 cas supplémentaires), l'azithromycine (AZI) dans 53% des cas (94 cas dont 3 cas supplémentaires, 88 sous HCQ, 3 associés au lopinavir/ritonavir), l'association fixe lopinavir / ritonavir (lopi) 13% des cas (23 cas dont 3 supplémentaires) et la chloroquine (CQ) dans 2 cas.**

Une automédication est à l'origine de l'effet indésirable ayant suscité la notification dans 6 cas soit 5% (inchangé // précédent bilan) : comprenant 1 arrêt cardiaque n'ayant pas nécessité de choc électrique externe, 3 troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie clinique évocatrice dans ce contexte, 1 allongement majeur du QTc (QTc >500 ms) et 1 de douleurs thoraciques.

A l'issue de cette semaine, nous rapportons parmi ces **176** notifications :

- **4 cas (inchangé) de mort soudaine ou inexplicée** (92H/28F, âge moyen 64 ans), traités par HCQ (4), en association avec AZI (2) ou lévofloxacine (2), dont un cas que nous qualifions de « douteux » par l'anamnèse (autre cause vraisemblable).
- **6 cas (inchangé) d'arrêts cardiaques** (5H/1F, âge moyen 55 ans) traités par HCQ (5) en association avec AZI (2) et 1 par lopi, dont 4 ont bénéficié d'un CEE
- **47 cas de troubles du rythme ou de conduction (inchangé), ou de symptomatologie évocatrice du fait:**
 - **18 cas de troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (pas de nouveau cas ; 14H/4F, âge moyen 69 ans): 14 sous HCQ (9/14 associés à l'AZI), 4 sous lopi et 1 sous CQ (associée à la clarithromycine).
 - **6 cas de troubles du rythme supraventriculaire** (pas de nouveau cas), certains avec ↑QTc (4H/2F, âge moyen 70 ans) : tous sous HCQ (dont 2/6 associés à l'AZI)
 - **3 cas de troubles de la conduction** (pas de nouveau cas), certains avec ↑QTc (1H/2F, âge moyen 66 ans) tous sous HCQ (seule).
 - **20 cas de bradycardie** (pas de nouveau cas), certains associés à ↑QTc (16H/4F, âge moyen 66 ans) : 16 sous HCQ (dont 11 associés à AZI) et 4 sous lopi
- **112 cas de durée ou de prolongation anormales de l'intervalle QTc** (3 nouveaux cas, 78H/34F, âge moyen 67 ans): 99 cas sous HCQ ; 63 sous AZI (dont 58 associée à HCQ), 12 sous lopi (2 associés à l'HCQ et 2 à l'AZI).
- **2 cas d'insuffisance cardiaque (inchangé)**
- **5 cas de troubles cardiaques** hors catégorie ci-dessus (pas de nouveau cas ; 3H/2F d'âge moyen 45 ans) : 1 cas de douleur thoracique, un cas de sensation de malaise et d'étouffement chez un patient asthmatique, un cas de tachycardie et 2 cas de syndrome coronaire aigu.

Descriptif des cas :

- **4 cas de mort soudaine ou inexplicée** (92H/28F, âge moyen 64 ans) (**pas de nouveau cas**), dont un cas « douteux », et traités par HCQ dans les 4 cas, en association avec AZI (2) ou lévofloxacine (2). Il n'y a pas de cas en automédication surdosage rapporté. Tous ces cas sont survenus en milieu hospitalier. Trois de ces cas sont « plausiblement liés au traitement » (dont un cas avec facteurs associés) et 1 cas est « douteux ».

- **6 cas d'arrêt cardiaque** (5H/1F, âge moyen 55 ans) (dont 4 ont nécessité un CEE, **pas de nouveau cas**) et traités par HCQ (5) (2 en association avec AZI) ou lopi (1). Un seul cas est rapporté en automédication, sous HCQ et AZI. Les 5 autres cas sont survenus en milieu hospitalier. Un cas est rapporté en situation de surdosage en lopi ayant nécessité une diminution des posologies.
Trois cas sont « vraisemblablement » à « très vraisemblablement » liés de manière causale au traitement (dont le cas d'automédication), parfois en présence de comorbidités majeures, 2 cas sont « plausibles » et 1 cas est « douteux ».

- **47 cas de troubles du rythme ventriculaire, de symptomatologie évocatrice du fait, ou de troubles de la conduction (pas de nouveau cas) :**
 - **18 cas de troubles du rythme ventriculaire ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (pas de nouveau cas), tous d'évolution favorable. Ces troubles (14H/4F, âge moyen 69 ans) sont 6 épisodes de tachycardie ventriculaires dont un chez un patient sous lopi et 5 sous HCQ (dont 3 sous AZI) ; 11 cas d'extrasystoles ventriculaires chez 8 patients sous HCQ (dont 5 avec AZI), 2 sous lopi et 1 sous CQ, dont 2 associées à une bradycardie et 1 également avec perte de connaissance, 1 cas de tachyarythmie avec chute, 1 cas de syncopes récidivantes et 1 cas de bigéminisme chez un patient sous lopi.
Les traitements concernés sont l'HCQ dans 14 cas, associée à l'AZI dans 9 cas, la CQ dans un cas avec clarithromycine et le lopi/rito dans 4 cas. Chez 3 de ces patients, une automédication est rapportée (2 avec HCQ + AZI et 1 avec la CQ) et un surdosage chez un patient.
Le dernier cas concerne un épisode de tachycardie ventriculaire sous HCQ et d'évolution favorable à son arrêt.
Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « très vraisemblable », 8 cas sont « vraisemblables » (dont 2 avec facteurs associés, QTc long de base, traitement par érythromycine) et 9 sont « plausibles » (3 avec facteur associé, QTc long de base, hypokaliémie, traitement par ivabradine).
 - **6 cas de troubles du rythme supraventriculaire**, certains avec ↑QTc (pas de nouveau cas), d'évolution favorable. Ces troubles (4H/2F, âge moyen 70 ans) sont 3 tachycardies

supraventriculaires, 2 tachycardies jonctionnelles et 1 fibrillo-flutter auriculaire. Les patients étaient tous sous HCQ (2/6 associés à l'AZI).

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 2 cas sont « vraisemblables », 1 cas est « plausible », 1 cas est « douteux » et 2 cas sont non retenus (tachycardie jonctionnelle préexistante).

- **3 cas de troubles de la conduction** (pas de nouveau cas), certains associés à un allongement de l'intervalle QTc (1H/2F, âge moyen 66 ans) : tous les patients étaient sous HCQ seule. Il s'agit de blocs de branche ou de blocs auriculoventriculaires (1^{er} et 2nd degré).

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « vraisemblable », 1 cas est « plausible » et 1 cas est « douteux ».

- **20 cas de bradycardies** (1 nouveau cas), certains avec ↑QTc (16H/4F, âge moyen 66 ans) : 16 sous HCQ (11/16 associés à l'AZI) et 4 sous lopi (dont un associé à de l'érythromycine).

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « très vraisemblable », 8 cas sont « vraisemblable »s (5 avec facteurs associés) et 11 sont « plausibles » (3 avec facteur(s)associé(s)).

- **112 cas de durée anormale de l'intervalle QTc** comme effet principal (78H/34F, âge moyen 66 ans) (3 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport). Il s'agit d'allongements de l'intervalle QTc à partir de l'ECG contrôle si présent, ou de QTc anormaux. Pour 99 cas (88%), les patients étaient sous HCQ (3 supplémentaires dont 58 associés à AZI), 63 sous AZI (56%, 3 supplémentaires), 12 sous lopi/rito (11%, aucun nouveau cas) dont 2 associés à l'HCQ et 2 à AZI. Dans 42 cas, la prise concomitante d'autres traitements susceptibles d'allonger l'intervalle QTc est rapportée (dont spiramycine, escitalopram, levofloxacine, clarithromycine, neuroleptiques, antiarythmiques).
 - Onze de ces cas présentent concomitamment des troubles du rythme ou de la conduction associés mais l'allongement du QTc est l'effet retenu comme principal.
 - Parmi les cas codés dans une autre catégorie correspondant à l'effet cardiaque prééminent, 16 cas avaient également une durée anormale de l'intervalle QTc. Cela représente donc un total de 128 cas de prolongation du QTc, ces derniers cas compris.
 - Un seul cas concerne une automédication par HCQ + AZI et 21 cas déclarés en situation de surdosage : lopi dans 7 cas (avec les réserves dues aux normales de laboratoires), HCQ dans 16 cas (2 avec lopi et 9 avec AZI).
 - Quand l'évolution est rapportée, elle est favorable, après arrêt des traitements. Un « cluster » de cas d'allongement de l'intervalle QTc sous lopi est à noter, où des surdosages ponctuels ont été réalisés.
 - Concernant les valeurs de QTc rapportées, sont considérés comme graves les allongements du QTc ≥ 60 ms par rapport au contrôle et les QTc dont la valeur ≥ 500 ms. Ils composent 59% (75/128) des cas d'allongement de QTc.

- 61 cas comportent un QTc \geq 500 ms dont 53 avec HCQ (31/53 associés à AZI), 1 avec CQ, 9 avec lopi (3 associé à HCQ, 1 associé à AZI), 1 avec AZI seule
- 14 cas présentent un delta QTc \geq 60 ms dont 6 cas avec HCQ + AZI, 7 cas avec HCQ seule et 1 cas avec AZI seule
- 20 cas pour lesquels la gravité ne peut être évaluée (absence de valeur précisée, que ce soit QTc et/ou delta QTc)

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 17 cas sont « très vraisemblables » (2 avec facteurs associés), 33 cas sont « vraisemblables » (7 avec facteurs associés), 45 sont plausibles (4 avec facteur(s)associé(s)), 3 sont douteux et 14 ne permettent pas de conclure (un cas associé à une péricardite liquidienne, plusieurs cas discordants, dont 2 avec une chronologie non compatible).

- **2 cas d'insuffisance cardiaque (pas de nouveau cas)** rapportés dans les suites de l'introduction de HCQ chez un patient de 77 ans présentant aussi une fibrillation auriculaire traitée par amiodarone et d'un nouveau cas chez un patient de 77 ans traité par HCQ depuis 3 jours et ayant nécessité la mise sous furosémide. le patient a par la suite présenté également un QTc allongé entraînant l'arrêt de HCQ. Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « vraisemblables » et 1 est « plausible ».
- **5 cas d'autres troubles cardiaques (pas de nouveau cas)**; 3H/2F d'âge moyen 45 ans), traités par HCQ dans 4 cas (avec AZI dans 4/4 cas) et tocilizumab dans 1 cas. Un cas est en lien avec une automédication, il n'y a pas de cas de surdosage. Il s'agit d'une douleur thoracique isolée au cours d'une automédication par HCQ + AZI et d'un cas de sensation de malaise et d'étouffement chez un patient asthmatique, 2 cas d'insuffisance coronaire aigüe sous HCQ + AZI et chez un patient sous tocilizumab et d'une tachycardie HCQ + AZI. Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « vraisemblables », 3 sont « plausibles » 1 ne permet pas de conclure.

Cas transmis par les laboratoires pharmaceutiques

L'ensemble de ces étant peu documenté et d'évaluation difficile il est décidé dorénavant de ne plus les inclure dans cette analyse.

HISTORIQUE DE LA DEMANDE D'EXPERTISE

Je, soussigné Milou-Daniel DRICI, pharmacologue clinicien et cardiologue, a été saisi par l'ANSM pour évaluer les effets cardiaques notifiés en rapport avec la prise d'hydroxychloroquine et/ou d'azithromycine, ainsi que de l'association lopinavir/ritonavir dans le cadre de protocoles de soins relatif à l'infection Covid-19 ou hors protocole de soins (automédication, traitement ambulatoire) mais toujours dans le cadre de cette affection.

Les rapports sont établis à la suite d'une analyse au fil de l'eau (dans la mesure de l'obtention de réponses appropriées des centres notificateurs) des circonstances de survenue de troubles de la conduction et d'arythmies ventriculaires graves, en particulier concernant les terrains favorisants et des facteurs de risque qui peuvent être associés. La notion de causalité est donnée pour chacun des cas notifiés ainsi que la raison qui a conduit à cette causalité.

Nous disposons d'une expertise pré-clinique et clinique dans le domaine des arythmies et des morts soudaines ou inexpliquées associées aux traitements médicamenteux et c'est la raison pour laquelle l'ANSM fait appel à notre CRPV.

METHODOLOGIE

1. Chaque notification adressée à un des CRPV par un patient ou un professionnel de santé nous est communiquée, avec les pièces justificatives dont il dispose.
2. Une première analyse sommaire est réalisée par un des membres du CRPV de Nice qui dispose d'une procédure opératoire standardisée pour communiquer le cas et statuer sur les éléments complémentaires importants et les informations à conforter le plus rapidement possible, afin de donner un avis sur la plausibilité de l'effet indésirable observé, et sa relation avec le traitement reçu en fonction des comorbidités présentes.
3. Un retour est fait si nécessaire auprès du centre notificateur pour recueillir ces informations complémentaires et une assertion préliminaire est réalisée dans un rapport communiqué.
4. Une finalisation de (des) l'effet(s) indésirable(s) est alors réalisée.
5. En cas d'alerte grave survenant au cours de ce travail, elle sera communiquée le plus rapidement possible auprès de l'ANSM
6. Le rapport est amené à évoluer qualitativement et quantitativement, en fonction des éléments d'anamnèse et réponses apportées aux questions demandées aux CRPV et à leurs correspondants/notificateurs éventuels, et qui pourraient enrichir un dossier.

RATIONNEL DE L'EXPERTISE

La contraction synchronisée des cellules myocardiques dépend d'échanges ioniques (potassium, sodium, calcium) cycliques et finement régulés, qui permettent la dépolarisation puis la repolarisation cellulaire. Afin d'avoir une contraction harmonieuse de tout le myocarde, qui débute par la pointe et finit par sa base afin d'envoyer un volume de sang oxygéné dans l'organisme par la racine de l'aorte, toutes les couches de myofibrilles sont coordonnées électriquement de manière homogène. Cela est possible parce que chaque

cellule excitable qui reçoit un signal électrique pour se contracter, génère à son tour un potentiel d'action transmissible de proche en proche. La forme et la durée des potentiels d'action varient de l'endocarde vers l'épicarde et de la pointe du ventricule vers la base en fonction des densités de canaux sodiques, calciques et potassiques voltage-dépendants pour ne citer que ceux-ci. Ainsi les contractions successives des différentes couches myocardiques sont parfaitement synchronisées et aboutissent à ce que le sang reflue vers la base puis soit chassé dans l'aorte. Ces potentiels d'action sont générés par des canaux voltage-dépendants, qui laissent passer des ions très sélectivement selon leur gradient électrochimique. Ainsi la kaliémie est comprise entre 3 et 5 mmol/l ce qui correspond à la concentration extracellulaire de potassium, mais l'intérieur des cellules en est très riche (> 100-150 mmol/L), ce qui fait que lorsque les canaux potassiques voltage dépendants sont ouverts, à certains potentiels de membrane, le potassium sort en masse de la cellule et perdant des charges positives, elle se repolarise. L'activation séquentielle (ces ions transitent de manière coordonnée les uns avec les autres) des canaux voltage-dépendants sodiques, calciques et potassiques va générer le potentiel d'action par les ions Na^+ puis Ca^{++} qui entrent massivement (phase 0 et 2 du PA), et enfin les ions potassiques qui sortent de la cellule (phase 3 du PA). Lorsque les conductances potassiques sont bloquées, le potassium (charges positives) reste à l'intérieur de la cellule. Le PA est prolongé. Cette prolongation réactive des canaux calcico-sodiques qui entraînent des oscillations électriques de la membrane appelées « Early After Depolarizations (EADs) ». Lorsqu'elles sont d'une intensité suffisante, elle génère une extrasystole qui peut se propager par réentrée, créant une arythmie ventriculaire polymorphe appelée Torsade de Pointes.

Beaucoup de médicaments bloquent les canaux potassiques et sont associés à un tel risque. Des antibiotiques (macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine), des antidépresseurs (citalopram, escitalopram..), des antihistaminiques (hydroxyzine..), des antipsychotiques (halopéridol, dompéridone, quétiapine...), des antipaludéens (chloroquine, hydroxychloroquine, halofantrine...), beaucoup de classes de médicaments ont la potentialité de bloquer les canaux potassiques et comprennent des précautions d'emploi à ce sujet dans leur RCP respectif.

L'hydroxychloroquine et ses dérivés, l'azithromycine, l'association lopinavir-ritonavir ont la propriété de bloquer les canaux potassiques voltage dépendants, ce qui a pour effet de ralentir l'étape de repolarisation cellulaire en empêchant la sortie de potassium de la cellule cardiaque (l'hydroxychloroquine bloque aussi les canaux Na^+ , Ca^{++} , qui influencent l'inotropisme et la conduction cardiaque, et le courant I_f qui influence la fréquence cardiaque). La résultante du blocage des canaux potassiques est une prolongation du potentiel d'action (PA). Sa « traduction » sur un électrocardiogramme est un allongement de la durée de l'intervalle « QT » à l'ECG, puisque ce segment représente une dérivée électrique de la sommation de l'ensemble des potentiels d'action ventriculaires. Lorsque les canaux potassiques sont bloqués, le QT augmente et on peut le mesurer sur l'ECG si cette augmentation est importante. Ce blocage n'est pas dangereux en lui-même, mais constitue et témoigne d'une instabilité électrique des périodes réfractaires au sein du myocarde et d'un « substrat arythmogène » dans la mesure où il s'agit d'une désorganisation de la cohérence électrique de l'activité électrique cardiaque (une conductance est bloquée de manière identique dans des cellules qui ne disposent pas toutes du même nombre de canaux potassiques, entre épicarde et endocarde, par exemple). Avec au sein

de ce substrat arythmogène, si une EADs se propage sous la forme d'une extrasystole au lieu d'être « éteinte » comme c'est naturellement son devenir, elle risque de se propager de proche en proche et de créer une arythmie ventriculaire appelée Torsade de Pointes. Celle-ci est souvent spontanément résolutive au bout de quelques battements, mais elle peut parfois dégénérer en fibrillation ventriculaire et occasionner une mort subite. Dans le cadre du syndrome du Long QT congénital, ce segment « QT » est long de façon congénitale et en présence de certains facteurs de risque identifiés (sexe féminin notamment) est caractérisé par des syncopes et des morts soudaines ou inexplicables.

Ces torsades de pointes sont parfois asymptomatiques, mais elles peuvent aussi être ressenties par des signes vagues comme des palpitations ou des malaises, si elles se prolongent, des syncopes voire des morts subites ou inexplicables.

Fait à Nice le 26 mai 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. S. Ricci', with a horizontal line underneath.

Je n'ai pas de conflit d'intérêt à déclarer avec cette enquête, ni aucun des membres de mon équipe.